



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
دانشکده پزشکی

گزارش نهایی طرح تحقیقاتی (یا پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی):

بررسی اثر درمان با شلاتور کننده های آهن در کاهش فریتین سرم و بهبود درصد EF در بیماران تالاسمی بوشهر ۹۰-۱۳۸۹

دانشجو

محمود رضا ساریخانی

استاد راهنما

دکتر خدیجه قاسمی - استادیار گروه کودکان

استاد مشاور

دکتر سعیده فیروزبخت - متخصص کودکان

استاد مشاور آمار

دکتر نیلوفر معتمد - استادیار گروه پزشکی اجتماعی

این طرح با حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی
درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

مرداد ماه ۱۳۹۰

تقدیم بہ

ساحت مقدس

حضرت ولی عصر

و تقدیم به

او

به خاطر همه دلگشایی هایم...

و باشکرو پژه از اساتید کرامت‌م

سرکار خانم دکتر قاسمی

سرکار خانم دکتر فیروز بخت

سرکار خانم دکتر معتمد

که بی‌شک انجام این پروژه جز در سایه الطاف و راهنمایی

های دلسوزانه ایشان امکان پذیر نبود.

بررسی اثر درمان با شلاتور کننده های آهن در کاهش فریتین سرم و بهبود درصد Ejection Fraction در بیماران تالاسمی بوشهر ۹۰-۱۳۸۹

فیروزبخت سعیده، قاسمی خدیجه، معتمد نیلوفر، ساریخانی محمودرضا

مقدمه:

حیات بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به ترانسفیوژن های مکرر است اما اضافه بار آهن عارضه ایست که در اثر ترانسفیوژن های مکرر ایجاد می شود. در این مطالعه بر آنیم تا به بررسی اثر درمان با شلاتور کننده های آهن در کاهش فریتین سرم و بهبود درصد Ejection Fraction قلبی در بیماران تالاسمی شهر بوشهر بپردازیم.

مواد و روش ها:

این مطالعه به صورت آینده نگر بر روی ۷۵ بیماران مبتلا به هموگلوبینوپاتی های وابسته به ترانسفیوژن که جهت خون گیری به بیمارستان فاطمه زهرا (س) بوشهر، مراجعه می کردند ظرف ۱۰ ماه انجام گرفت، بیماران بر اساس نوع داروی مصرفی به ۵ گروه تقسیم شدند. سطح فریتین سرم به فاصله ۶ ماه و EF قلبی به فاصله 8 ± 2 ماه اندازه گیری شد. بیماران از نظر اسپلنکتومی قبل و حین مطالعه و تعداد دفعات خون گیری بررسی شدند. عوارض داروها مورد ارزیابی قرار گرفته و نتایج وارد پرسش نامه شد.

نتایج:

۷۵ بیمار شامل ۴۰ نفر (۵۳/۳٪) زن و ۳۵ نفر (۴۶/۷٪) مرد با میانگین سنی ۱۸/۵۶ سال وارد مطالعه شدند. کاهش فریتین فقط در گروهی که تحت درمان با دسفرال بودند معنا دار بود ($PV=0.01$) ولی افزایش EF فقط در گروهی که تحت درمان با دفریپرون بودند معنا دار بود. ($PV=0.027$) بین داروی مصرفی و عوارض جانبی تفاوت معنا داری وجود داشت. ($PV=0.01$)

نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر دفریپرون نسبت به دسفرال و دفراسیرکس اثر بهتری در کاهش هموسیدروز قلبی و نتیجتاً بهبود عملکرد قلبی دارد. همچنین با وجود کاهش فریتین توسط دسفرال و دفراسیرکس بهبود عملکرد قلبی با این دارو معنادار نبود.

واژگان کلیدی:

تالاسمی ماژور، دفریپرون، دسفرال، دفراسیرکس، فریتین، Ejection Fraction

فصل اول:



مقدم

• کلیات:

با وجود پیشرفت های گسترده در عرصه پزشکی همچنان آنمی ها از جمله شایع ترین بیماری های هماتولوژیک در دنیا هستند، در این میان هموگلوبینوپاتی ها که اکثرا به صورت ارثی منتقل می شوند از شیوع به سزایی برخوردارند [۱].

هموگلوبین ساختاری است که با غلظت فراوان در داخل گلبول های قرمز وجود دارد و اصلی ترین بخش آن را تشکیل می دهد و از چهار زنجیره ساخته شده است که با هم یک تترامر را تشکیل می دهند.

این تترامر در حالت نرمال به صورت محلول در داخل گلبول های قرمز وجود دارد، اما هر گونه تغییر در ساختمان آن سبب نامحلول شدن و رسوب آن می شود این رسوبات برای گلبول های قرمز خاصیت سمی دارند و موجب لیز آن ها می گردند [۲].

انواع هموگلوبین:

HbA ($\alpha_2\beta_2$): که هموگلوبین غالب در افراد بالغ است.

HbF ($\alpha_2\beta_2$): که هموگلوبین غالب در دوران جنینی است.

HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$): که به میزان اندکی در افراد بالغ وجود دارد ولی در سندرم های بتا تالاسمی میزان آن افزایش می یابد [۲].

• سندرم های تالاسمی:

سندرم های تالاسمی دسته ای از هموگلوبینوپاتی ها هستند که به دلیل

اختلال در سنتز زنجیره آلفا یا بتا به وجود می آیند، در این صورت بین

زنجیره های هموگلوبین ناهماهنگی به وجود آمده، زنجیره اضافی در

داخل RBC ها رسوب می کند [۳].

• اپیدمیولوژی:

سندرم های تالاسمی شایع ترین بیماری ژنتیکی در دنیا هستند که حدود ۲۰۰ میلیون

انسان را در سراسر جهان مبتلا کرده است [۲].

تعداد موارد شدید تالاسمی در ایالات متحده آمریکا ۱۰۰۰ نفر است [۲]، در حالی که

این رقم در ایران حدود ۲۰۰۰۰ نفر می باشد.

شیوع ژنی این بیماری ۱۵-۵/۲ درصد است و به خصوص در نواحی خاورمیانه، شمال

آفریقا، جنوب شرق آسیا و اطراف دریای مدیترانه که به کمربند تالاسمی معروف است

پراکندگی فراوانی دارد [۴].

این بیماری در مناطقی که مالاریا اندمیک است از شیوع بیشتری برخوردار است که منعکس کننده یک امتیاز بقای انتخابی برای گلبول های قرمز غیر طبیعی است که محیط میزبان نامناسبی را در طول مراحل اجباری اریتروسیتی چرخه زندگی انگل فراهم می آورد [۲].

• نحوه توارث:

تالاسمی ها به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می رسند، که در نتیجه موتاسیون و یا در موارد نادری حذف ژنی به وجود می آیند [۱].

دو شکل از این بیماری از شیوع بیشتری برخوردار است: آلفا تالاسمی و بتا تالاسمی [۳].

• آلفا تالاسمی:

در نتیجه کاهش تولید زنجیره آلفا به وجود می آید، علایم بالینی آن بسته به تعداد حذف های ژنی زنجیره آلفا دارد [۲]:

۱) حذف هر چهار لکوس ژن(--/--): به دلیل آنمی شدیدی که بروز می کند علایم از دوران جنینی شروع می شود که منجر به ایجاد هیدروپس فتالیس و مرگ جنین می گردد.

۲) حذف سه لکوس ژن(α --/--): که به آن Hemoglobin H Disease هم می گویند، این بیماران در دوران کودکی علایمی ندارند ولی از دوران نوجوانی علایم به صورت آنمی هیپوکروم میکروسیتیک و اسپلنومگالی بروز می کند که نیازمند ترانسفیوژن های مکرراند [۲].

۳) حذف دو لکوس ژن (α --/ α --) یا ($\alpha\alpha$ /--): که به دو شکل سیس و ترانس وجود دارد. این بیماران فقط یک آنمی خفیف هیپوکروم میکروسیتیک دارند و با توجه به اینکه هموگلوبین الکتروفورزشان هم طبیعی است ممکن است با آنمی فقر آهن اشتباه شود [۵].

۴) حذف یک لکوس ژن ($\alpha\alpha$ / $\alpha\alpha$ --): شایع ترین فرم در کشور های آسیایی است که از نظر بالینی و آزمایشگاهی هیچ علایمی ندارند [۲].

انواع آلفا تالاسمی ها به همراه علایم بالینی و هموگلوبین الکتروفورز در جدول ۱ به طور خلاصه آمده است.

• جدول ۱ - انواع آلفا تالاسمی ها [۵]:

THALASSEMIA	GLOBIN GENOTYPE	FEATURES	EXPRESSION	HEMOGLOBIN ELECTROPHORESIS
gene deletion α	$-\alpha/\alpha,\alpha$	Normal	Normal	% $2-1$ Newborn: Bart
gene deletion α trait	$-\alpha/-\alpha$ $-\alpha/\alpha,\alpha$	Microcytosis, Mild Hypochromasia	Normal Mild anemia	% $10-5$ Newborn: Bart
gene deletion β hemoglobin H	$-\beta/-\beta,\alpha$	Microcytosis, Hypochromic	Mild anemia, transfusions not required	% $30-20$ Newborn: Bart
gene deletion β	$-\beta/-\beta,-\beta$	Anisocytosis, Poikilocytosis	Hydrops fetalis	% Bart $90-80$ Newborn: and α and β with Gower Portland

• بتا تالاسمی

میزان شیوع موارد علامت دار تالاسمی ماژور در جهان حدود ۱ در هر ۱۰۰۰۰۰ تولد

است [۱]

در این بیماری ساخت زنجیره بتا دچار اختلال می شود این اختلال معمولاً در مرحله

ترجمه mRNA رخ می دهد که به دنبال آن یک یا دو زنجیره به طور کامل یا ناقص

ساخته نمی شود در صورتی که ساخت زنجیره به صورت کامل دچار اختلال شود آن را

با β^0 و در صورتی که به صورت ناقص دچار اختلال شود آن را با β^+ نشان می دهند [۲].

اشکال مختلفی از بتا تالاسمی وجود دارند:

(۱) ماژور ($\beta^0\beta^0$ یا $\beta^+\beta^0$): زنجیره آلفای اضافی در داخل گلبول های قرمز رسوب

می کند و انکلوژیون های سمی ایجاد می کند که سبب لیز RBC ها در داخل

مغز استخوان و طحال می شوند، در بررسی خون محیطی اجسام تارگت و

RBC های هیپوکروم میکروسیتیک دیده می شود.

(۲) اینترمدیا ($\beta^+\beta^+$): شکل خفیف تری از بیماری را به وجود می آورد با این

وجود در بررسی لام خون محیطی سلول های تارگت قابل رویت است [۲].

(۳) مینور ($\beta\beta^0 - \beta\beta^+$): یک آنمی همولیتیک خفیف مزمن ایجاد می شود در

بررسی لام خون محیطی گلبول های قرمز هیپوکروم - میکروسیتیک دیده می

شود [۶].

• علایم آزمایشگاهی:

بهترین راه تشخیص بتا تالاسمی ها هموگلوبین الکتروفورز است که در آن میزان

HbA₂ و HbF افزایش و میزان HbA کاهش می یابد [۵].

• علایم بالینی:

در شکل مینور علایم بالینی شدیدی بروز نمی کند و فقط یک آنمی میکروسیتیک هیپوکرومیک خفیف روی می دهد که غالبا برای بیمار مشکل ساز نیست، این بیماران به جز در مواقع استرس زا مثل عفونت های شدید یا بارداری اغلب بدون علامتند [۷].

ولی در دو فرم دیگر بیماران علایم شدیدی را نشان می دهند، این علایم معمولا از اوایل کودکی شروع می شود که به صورت: عدم وزن گیری، اختلال رشد، اسپلنومگالی و رنگ پریدگی است [۵].

در بزرگسالان علایم به صورت:

(۱) آنمی هیپوکروم - میکروسیتیک شدید

(۲) هپاتواسپلنومگالی

که به دلیل آنمی همولیتیک مزمن و خون سازی خارج مغز استخوانی بروز می کند [۲].

(۳) اختلالات قلبی

به عنوان مهمترین علت مرگ و میر در بیماران تالاسمی محسوب می شود که اغلب به صورت دیلاتاسیون قلبی بروز می کند، عوارض قلبی در این بیماران تا حدود زیادی با مصرف داروهای شلاتور آهن کاهش می یابد [۶].

نارسایی قلبی در این بیماران هم سیستولیک و هم دیاستولیک است، بهترین روش غیرتهاجمی برای بررسی عملکرد دیاستولی در این بیماران اکوکاردیوگرافی است.

برای بررسی اضافه بار آهن مستقیم ترین راه بیوپسی میوکارد است که به دلیل تهاجمی بودن بهتر است از MRI استفاده شود [۳].

۴) درگیری کلیه ها

کلیه ها در این بیماران اغلب بزرگ می شوند که هم به دلیل خون سازی خارج مغز استخوانی و هم به دلیل دیلاتاسیون توبول ها است [۱].

۵) آنمی همولیتیک مزمن

که هم در مغز استخوان و هم خون محیطی رخ می دهد علایم به صورت هیپاتواسپلنومگالی، زخم پا و سنگ های پیگمانته کیسه صفرا بروز می کند [۳].

۶) تغییرات استخوانی

به دلیل خون سازی غیر موثر، مغز استخوان دچار هیپرتروفی می شود که در استخوان های بلند و مجموعه مشخص تر است و خود را به شکل صورت Chipmunk، شکستگی های پاتولوژیک مهره ها و فمور نشان می دهد.

همچنین میزان دانسیته استخوانی (BMD) هم در بالغین و هم در اطفال مبتلا به تالاسمی ماژور نسبت به افراد نرمال پایین تر است [۸].

۷) اضافه بار آهن:

ترانسفیوژن های مکرر خون سبب تجمع آهن در بدن می شود [۹]، هر واحد خون حدود ۲۵۰-۳۰۰ میلی گرم آهن دارد که معادل دو سال جذب آهن از دستگاه گوارش است [۲].

علاوه بر این هپسیدین پروتئینی است که در جذب آهن از دستگاه گوارش نقش دارد در بیماران تالاسمی این پروتئین کاهش می یابد که موجب می شود میزان جذب آهن از روده ها افزایش یافته اضافه بار آهن را تشدید کند [۳].

علائم تجمع آهن به صورت: اختلال غدد درون ریز، درگیری کبدی (به شکل هپاتیت، فیروز و سیروز) کاردیومیوپاتی، هیپوگنادیسم و اختلالات پوستی است [۶].

فریتین نشان دهنده آهن ذخیره بدن است، اگرچه در بیماری های التهابی هم میزان آن افزایش می یابد ولی به عنوان شاخصی جهت تعیین اضافه بار آهن در نظر گرفته می شود [۱۰].

۸) درگیری ریوی:

بیماران تالاسمی به دلایلی که هنوز مشخص نشده است دچار اختلالات ریوی هم می شوند که غالبا به صورت پرهوایی و اختلالات Restrictive است [۱۱].